

Elaborado por Dra. Marta Leite

Coordenadora da Comissão de Circulação Pulmonar da SPBa

Introdução:

A doença falciforme (SCD), é a anemia hemolítica genética mais comum em todo o mundo, afetando 250.000 nascimentos anualmente, sendo a expressão clínica da homozigose do gene da hemoglobina S. Trata-se de uma anomalia genética de extrema relevância no Brasil, sobretudo nas regiões que receberam maciços contingentes de escravos africanos. É a doença hereditária de maior prevalência no país, afetando cerca de 0,1% a 0,3% da população negroide, sendo observada, também, em decorrência da alta taxa de miscigenação, em uma parcela cada vez mais significativa da população caucasiana brasileira.

A doença falciforme (SCD) é uma patologia clinicamente heterogênea, caracterizada por episódios recorrentes de hemólise e vaso oclusão. Durante a hipóxia, a hemoglobina (Hb) sofre polimerização, tomando a forma de “foice”. Esta polimerização juntamente com as interações anormais entre eritrócitos, leucócitos, plaquetas e o próprio endotélio vascular, promovem aumento na viscosidade sanguínea, reduzindo o fluxo microvascular, provocando lesão tecidual isquêmica, desencadeando um processo inflamatório e levando a trombozes, além de gerar estresse oxidativo. Todos esses mecanismos em conjunto são responsáveis pelas crises algicas sofridas pelos pacientes, infartamento e necrose em diversos órgãos, como ossos, articulações, baço, pulmões, rins, fígado, dentre outros.

Apesar dos avanços no cuidado com essa patologia, a sobrevida mediana na SCD ainda permanece em torno da quinta década. Complicações pulmonares crônicas são os principais contribuintes para esta mortalidade tão precoce.

Trata-se, portanto, de uma doença crônica, incurável, embora tratável, e que geralmente traz alto grau de sofrimento aos seus portadores, merecendo atenção especial do ponto de vista médico, genético e psicossocial.

Hipertensão Pulmonar (HP) na Anemia Falciforme

Considerações Gerais

A hipertensão pulmonar (HP) é uma das principais causas de morte em pacientes com Anemia Falciforme, com prevalência de 20% a 40%. Embora esses pacientes tenham pressões pulmonares mais baixas do que pacientes com HAP idiopática, ambos os grupos sofrem altas taxas de mortalidade em até 2 anos. No último simpósio Mundial sobre HP ocorrido na cidade de Nice em 2018, a HP relacionada a Anemia Falciforme foi incluída no Grupo 5 (grupo de “miscelânea”) por se tratar de uma patologia multifatorial, que envolvem efeitos diretos da hemólise, distúrbio da coagulação com hipercoagulabilidade vascular podendo levar a eventos tromboembólicos, mecanismos inflamatórios, complicações da terapia para a própria SCD, hipóxia, miocardiopatia restritiva, anemia, doença hepática crônica, asplenia, hipertensão arterial sistêmica e disfunção renal.

A hemólise resulta na liberação da hemoglobina no plasma, onde reage e consome o óxido nítrico (NO), o qual exerce efeito primordial como vasodilatador na parede vascular. Observa-se também a liberação de arginase também no plasma, com redução da liberação da arginina (que é um substrato para liberação do NO), aumento da expressão celular da endotelina, geração de radicais livres, ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas mediadoras de adesão endotelial. Coletivamente, todas essas mudanças resultam em vasoconstrição e vasculopatia proliferativa, culminando com o temível remodelamento vascular. Além disso, a hipercoagulabilidade a partir da ativação de fatores protrombóticos e da asplenia na SCD aumentam o risco de TEP e de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC).

Definição

Hipertensão pulmonar (HP) é definida hemodinamicamente como uma pressão arterial pulmonar média >20 mm Hg em repouso e ocorre em 6% a 10,4% dos adultos com SCD. O cateterismo cardíaco direito continua sendo o “padrão-ouro” para confirmação diagnóstica e avaliação prognóstica da HP, porém a hemodinâmica da HP em pacientes com SCD é bastante heterogênea. Ela tanto pode ter padrão pré-capilar (hipertensão arterial pulmonar), como pós-capilar (hipertensão venosa pulmonar), ou pode ainda manifestar características de ambos os padrões.

As diretrizes clínicas da ATS definem elevação da resistência vascular pulmonar (RVP) em pacientes com SCD como diferente de outros tipos de HP pré-capilar porque a anemia pode reduzir o débito cardíaco e, conseqüentemente, levar à redução do RVP basal. Na HAP idiopática, RVP aumentada é definida como 240 dynes/cm⁵ (3 Woods), que é 2 desvios padrão acima da RVP de 80 a 120 dynes/cm⁵ (1 Wood) observada em voluntários saudáveis. Em adultos com SCD, o débito cardíaco basal é 8 a 9 L/min com RVP de 0,90 a 0,93 (0,31-0,48) Woods. Isso sugere uma RVP de 2 woods em HP-SCD. Embora estes achados hemodinâmicos sejam tipicamente observados em HAP, eles também podem ser observados em pacientes com HPTEC e, às vezes, naqueles com um estado hiperdinâmico induzido por anemia (SCD).

Apesar das semelhanças hemodinâmicas como o grupo 1 (HAP), as mais recentes diretrizes de classificação HP colocaram a HP relacionada à SCD no grupo 5 com base nos seguintes achados:

- 1- São encontradas características dos padrões pré-capilare e pós-capilar nesses pacientes
- 2- A RVP é inferior em comparação com o grupo 1 (HAP)
- 3- Tromboses coexistentes em alguns pacientes semelhantes para o grupo 4 (HPTEC).

Isso, infelizmente, reflete a imprecisão do sistema de classificação atual de HP e enfatiza a necessidade de definir melhor os subgrupos.

A complexa hemodinâmica de HP em SCD enfatiza a necessidade do cateterismo cardíaco direito para confirmação diagnóstica, e para estratificar com precisão os pacientes antes de se considerar as opções de tratamento. Embora a hemodinâmica do HP em SCD possa diferir entre os pacientes, todos eles têm capacidade de exercício e sobrevida reduzidas.

Avaliação diagnóstica

A HP pode passar despercebida nos pacientes com SCD até que a doença esteja avançada. Em função disso, as diretrizes do ATS recomendam a triagem ecocardiográfica a cada 1 a 3 anos em adultos portadores de SCD. Em pacientes com alto risco (por exemplo, alta carga hemolítica), intervalos de triagem mais frequentes são recomendados. Com base em vários estudos correlacionando o TRV com os resultados da HP relacionada à SCD, a ATS propõe o seguinte:

- Naqueles com TRV $\leq 2,5$ m/s: triagem de rotina continua
- TRV 2,5 a 2,9 m/s: considerar maior frequência de triagem e escalonar as terapias de SCD. Se os pacientes são sintomáticos, têm uma diminuição no teste de caminhada de 6 minutos ou aumento nos níveis séricos de NT-proBNP, o cateterismo cardíaco direito é recomendado.
- TRV ≥ 3 : realizar cateterismo cardíaco direito para diagnóstico definitivo.

O achado no ECO de TRV $> 2,5$ m/s está associado com 40% de mortalidade em 40 meses, porém ela só tem uma sensibilidade de 78%, especificidade de 19%, e um valor preditivo positivo de 25% para HP. Utilizando um TRV de $> 2,9$ m/s a sensibilidade cai para 67%, mas tem-se aumento da especificidade para 81%.

Os níveis séricos do Peptídeo natriurético pró-BNP(NT-pro-BNP), refletem o sofrimento da fibra miocárdica e é usado na estratificação de risco de mortalidade e para melhorar o valor preditivo positivo da ecocardiografia em pacientes com HP por SCD. Um nível de NT-pro-BNP > 160 pg/mL aumenta o risco de mortalidade em SCD três a seis vezes. Além disso, as dosagens seriadas são úteis na avaliação do prognóstico e da resposta à terapia.

Tratamento

Um tratamento mais agressivo para a discrasia hematológica subjacente é recomendado. Hidroxiureia está bem descrito na literatura para reduzir a incidência de complicações torácicas da SCD incluindo síndrome torácica aguda e deve ser iniciado em pacientes com HP ou evidência sugestiva de doenças vasculares pulmonares, com um NTproBNP elevado. Se a hidroxiureia for contraindicada, terapia de transfusão crônica para manter baixos níveis de células vermelhas doentes, pode ser utilizada nesta população. Terapia de suporte, como oxigênio suplementar e diurese cautelosa (para prevenir crises agudas) deve ser considerada. Pacientes com SCD e HP têm um risco maior de tromboembolismo venoso maior do que pacientes com SCD sem HP.No entanto, o SCD também carrega um inerente risco de eventos hemorrágicos cerebrais. Portanto, segundo as diretrizes atuais, em pacientes com HP-SCD sem um risco elevado de sangramento, a anticoagulação ao longo da vida é recomendado se diagnosticado com eventos tromboembólicos atuais ou anteriores.

Embora o entendimento dessa condição tenha melhorado muito nos últimos 10 a 15 anos, ainda não há tratamento específico para essa complicação específica. Não está claro se regimes convencionais de tratamento direcionados a populações com HP não-SCD, têm eficácia equivalente em pacientes com SCD. Existem muito poucos ensaios clínicos direcionados para

seu uso em HP- SCD. Os ensaios ASSET 1 e 2, que avaliaram Bosentana em pacientes com HAP-SCD e a hipertensão pulmonar venosa da SCD, respectivamente, relatou tendência em direção a um aumento no débito cardíaco e redução da resistência vascular pulmonar. No entanto, nenhum resultado conclusivo poderia ser derivado daí, desde que os estudos foram prematuramente encerrados devido à dificuldade no recrutamento dos pacientes.

O estudo Walk-PH-SST que avaliou o uso de Sildenafil em HAP- SCD confirmado pelo cateterismo cardíaco direito foi também prematuramente encerrado por questões de segurança, devido a um risco aumentado de eventos das crises falcêmicas. Como consequência, inibidores de PDE5 são evitados nesta população.

O Riociguat foi examinado em uma série limitada de casos de HPTEC- SCD e uma melhoria no teste de caminhada de 6 minutos, na resistência vascular pulmonar, e no aumento do débito cardíaco, foram relatadas. Em uma pequena série de relato de casos utilizando prostanóides inalados, subcutâneos e parenteral em pacientes com HAP- SCD e HPTEC-SCD, uma melhora nas pressões sistólicas ventriculares direitas foi relatada com mudança variável na classe funcional e no teste de caminhada de 6 minutos.

Conclusões

Hipertensão Pulmonar associada a distúrbios hematológicos permanece ainda um grupo desafiador de entidades clínicas. A raridade relativa e/ou variabilidade da apresentação clínica de muitas dessas doenças, tornou complexo estudar essas entidades em ensaios clínicos randomizados e fazer recomendações de um tratamento unificador que possa ser aplicado amplamente. Enquanto o foco principal para a terapia for o processo de doença subjacente, maior compreensão deve ser adquirida a partir de estudos clínicos futuros com foco na identificação dos mecanismos patogênicos da vasculopatia pulmonar.

Referências:

Simonneau G, Montani D, Celmaj DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018

Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–1349.

Argula RG, Ward C, Feghali-Bostwick C. Therapeutic challenges and advances in the management of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1427–1442.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.

Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3194–3201.

Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):7. doi:10.1186/s13075-015- 0517-5.

Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L, PHAROS Investigators. Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of

RAMALHO, A. S. *As hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil*. Ribeirão Preto, Ed. Soc. Bras. Genética, 1986.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.

Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol*. 2010;149(3):426-435.

Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*. 2011;118(4):855-864.

Weir NA, Conrey A, Lewis D, Mehari A. Riociguat use in sickle cell related chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case series. *Pulm Circ*. 2018;8(4):2045894018791802.

Weir NA, Saiyed R, Alam S, et al. Prostacyclin-analog therapy in sickle cell pulmonary hypertension. *Haematologica*. 2017;102(5):e163-e165